

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

B9

(11)Publication number : 04-342528

(43)Date of publication of application : 30.11.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/44
A61K 31/195
A61K 31/375
A61K 31/51
A61K 31/525

(21)Application number : 03-141246

(71)Applicant : TOYAMA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 17.05.1991

(72)Inventor : TERAJIMA NOBUO
KODAMA TAKUYA

(54) AGENT FOR PROMOTION OF ALCOHOL METABOLISM AND ACETALDEHYDE METABOLISM

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject high-safety medical drug of much practical use, containing kinds of vitamin B2 and kinds of vitamin B6 as the active components and showing a strong effect.

CONSTITUTION: Kinds of vitamin B2 such as riboflavin, flavin adenine dinucleotide and riboflavin phosphate in combination with kinds of vitamin B6 such as pyridoxine, pyridoxamine and pyridoxal phosphate are used as the active components. If kinds of vitamin C, cysteines or kinds of vitamin B1 are further added thereto, further improved effects are shown. As dosage of respective components per one time, kinds of vitamin B2, kinds of vitamin B6, kinds of vitamin C, cysteines and kinds of vitamin B1 are 5-100mg, 10-300mg, 200-500mg, 50-500mg and 5-200mg, respectively. Administration after or before drinking alcoholic drink is recommendably carried out in one-several times after or before the drinking.

Cited Document 1

[Claim 1] An alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent characterized in that it comprises vitamin B₂ and vitamin B₆ as active ingredients.

[Claim 2] The alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent according to claim 1, further comprising vitamin C and cysteine, in addition to vitamin B₂ and vitamin B₆.

[Claim 3] The alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent according to claim 1, further comprising vitamin C, cysteine, and vitamin B₁, in addition to vitamin B₂ and vitamin B₆.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-342528

(43) 公開日 平成4年(1992)11月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示値所
A 6 1 K	31/44	7252-4C		
	31/195	8413-4C		
	31/375	7475-4C		
	31/51	7252-4C		
	31/525	ADD 7252-4C		
審査請求 未請求 請求項の数3 (全 7 頁)				

(21) 出願番号 特願平3-141245

(22) 出願日 平成3年(1991)5月17日

(71) 出願人 000003698

富山化学工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

(72) 発明者 寺島 信雄

富山県富山市奥田町 6-1

(72) 発明者 児玉 卓也

富山県滑川市下島102-3

(54) 【発明の名称】 アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤

(57) 【要約】

【構成】本発明のビタミンB₂類とビタミンB₆類を組み合わせた処方により、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮できるが、さらに、ビタミンB₂類およびビタミンB₆類にビタミンC類およびシステイン類を含有する処方とすること、または、ビタミンB₂類およびビタミンB₆類にビタミンC類、システイン類およびビタミンB₁類を含有する処方とすることにより一層と増強された作用が発揮される。

【効果】本発明組成物は、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を有するものであり、それ故二日酔いおよび悪酔いの予防および治療に有用なものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンB₂類およびビタミンB₆類を有効成分として含有することを特徴とするアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【請求項2】 ビタミンB₂類およびビタミンB₆類に、更にビタミンC類およびシステイン類を含有してなる請求項1に記載のアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【請求項3】 ビタミンB₂類およびビタミンB₆類に、更にビタミンC類、システイン類およびビタミンB₁₂類を含有してなる請求項1に記載のアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビタミンB₂類およびビタミンB₆類を有効成分として含有することを特徴とするアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 ビタミンB₂類および/またはビタミンB₆類はビタミン剤として広く使われており、その効能、効果として主に口角炎、口唇炎、口内炎、舌炎、湿疹、皮膚炎、かぶれ、ただれ、にきび、肌あれ、赤鼻、目の充血、目のかすみ並びに妊娠、授乳期および病中病後の体力低下時の補給などがうたわれている。また、これらのビタミンは長期アルコール摂取による欠乏に対し補給的に投与されることもある。しかし、ビタミンB₂類とビタミンB₆類を併用した場合、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝の両者を顕著に促進し、飲酒時の強度の酩酊の予防、酔い覚まし促進および二日酔いの予防治療剤として優れた効果を発揮することは知られていない。また、L-アスコルビン酸およびL-システインはアセトアルデヒドの麻酔作用および致死作用に対する防衛効果を持ち、特にL-アスコルビン酸とL-システインおよび塩酸チアミンの組み合わせよりなる処方によって優れた効果があることはヘルベルト・スプリンズらによって報告されている【エイジェンツ・アンド・アクションズ (Agents and Actions) 第5/2巻、169-173頁 (1975年)】。さらにまた、ビタミンC、ビタミンB₂およびビタミンB₆の組合せが、血中のアルコール濃度を低下させることも知られている (欧州特許公開公報 2 88610)。しかし、アルコール代謝とアルデヒド代謝の両者を促進し、有効性と安全性が大きく、実用性の高い医薬品はほとんどないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 「酒は百薬の長」と言われる反面、酒による弊害も多くの人体に様々な影響をもたらし、一部社会問題ともなっている。飲酒によって、酩酊、悪酔いおよび二日酔いといった症状が現れ、これらの症状はエタノールの中核抑制作用およびエタノール

2

が代謝されて生じるアセトアルデヒドによるものとされている。しかしながら、このようなエタノールおよびアセトアルデヒドによる諸症状の改善および予防に特効薬がないのが現状である。したがって、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、かつ安全性が高く、実用性の高い医薬品の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、飲酒に伴う酩酊、悪酔いおよび二日酔いなどの諸症状の予防および改善作用を示す化合物について鋭意研究を行った結果、ビタミンB₂類とビタミンB₆類を組み合わせた処方に強い作用を認め、きわめて有用であり、かつ実用性が高いことを見出し、本発明を完成した。

【0005】 つぎに、本発明を詳細に説明する。本発明はビタミンB₂類とビタミンB₆類を組み合わせた処方により、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮するが、さらに、ビタミンB₂類とビタミンB₆類に加えてビタミンC類およびシステイン類を含有する処方とすることにより、または、ビタミンB₂類とビタミンB₆類に加えてビタミンC類、システイン類およびビタミンB₁₂類を含有する処方とすることにより、更にその生理学的に許容されうる各種エステル (塩酸リボフラビンなど) および各種塩類を挙げることができる。また、本発明で使用するビタミンB₂類としては、生体内でビタミンB₂作用を発揮する物質であればよく、たとえば、ピリドキシン、ピリドキサミンおよびリン酸ピリドキサルなど、更にそれらの生理学的に許容される各種エステルおよび各種塩類を挙げることができる。ビタミンC類としては、たとえば、L-アスコルビン酸またはL-アスコルビン酸のナトリウム塩およびL-アスコルビン酸のカルシウム塩などの生理学的に許容されうる各種塩類を挙げることができる。システイン類としては、たとえば、L-システインまたはL-システインの塩酸塩およびL-システインのナトリウム塩などの生理学的に許容されうる塩類を使用することができるとともに、グルタチオンを使用することも可能である。また、ビタミンB₆類としては、生体内でビタミンB₆作用を発揮する物質であればよく、たとえば、チアミン、塩酸チアミンおよびジスルフィド型チアミンなど、更にそれらの生理学的に許容されうる各種エステルおよび各種塩類を挙げることができる。上記本発明組成物においては、さらに、ビタミンB₁₂類、パンチン酸またはその塩類、パントテン、ニコチン酸アミドおよびビタミンB₁類などのような各種ビタミン、利尿剤、糖類、並びに和漢方剤など適宜配合することができる。

3

【0006】本発明組成物は、医薬品または食品の形態で提供することができ、医薬品としては経口、非経口ともに適用される。本発明組成物が提供される形態としては、通常知られた剤形、たとえば、経口投与用には、錠剤、散剤、顆粒、糖衣錠、カプセルおよび液剤など、非経口投与には、懸濁液、液剤、乳剤、アンプルおよび注射剤などが挙げられ、これらを組み合わせた形態でも提供できる。製剤化の際には、製剤の分野で通常知られた添加物を適宜使用して製剤化することができる。

【0007】また、本発明組成物の投与方法、投与量および投与回数、患者の症状によって適宜選択されるが、各成分の投与量は一般に下記の範囲内で選択することができる。

○ビタミンB₁：類

約 5mg~100mg/日

○ビタミンB₂：類

約 10mg~300mg/日

○コステイン類

約 50mg~500mg/日

○ピタミン類

約 200mg~5000mg/日

○ピタミンB₁：類

約 5mg~200mg/日

上記1日投与量を飲前、飲後あるいは飲前後に1~数回に分けて投与すればよい。

【0008】つぎに、本発明組成物の効果をエタノールまたはアセトアルデヒド投与時の薬理効果の発現によつて

使用した各成分およびその投与量

成 分	略 号	投与量 (mg/kg)
リポフラビン	VB ₂	100
酪酸リポフラビン	VB ₂ but	100
ピリドキシン・HCl	VB ₆	200
L-アスコルビン酸	VC	500
L-システイン・HCl・H ₂ O	Cys	300
塩酸ピタミン	VB ₁	200

4

*で説明する。なお、試験は試験法その1およびその2によって行った。

(1) 飲酒により手足がマヒしたり、千鳥足になることは良く知られた現象であり、動物も一定量以上のエタノールまたはアルデヒドを投与した場合、手足がマヒし、歩行が異常となり正常状態ではつまることが可能な金属網などにつかまることができなくなる。エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、手足のマヒ時間を短縮することは、飲酒時の酔い覚め促進作用を示すものであり、二日酔いおよび悪酔いの予防および治療にも重要である。エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を以下の試験法その1によって検討した。

(2) 一般に飲酒による二日酔いの症状の一つに胃痛の不快感や食欲不振などの消化管機能の異常が云われている。動物で消化管機能を測定する一般的な方法の一つとして腸管炭末輸送能の測定が行われており、エタノールによってマウスの腸管炭末輸送能が障害され低下するので、それに対する薬剤の効果を試験法その2において検討した。以下に、具体的にそれらの試験法を記載する。なお、試験に使用した各成分の投与量は表1に示す通りである。これ以外の投与量の場合は、その投与量を括弧内に記載する(表7、表8)。また、表2~9中の処方成分は表1に示す略号で記載する。

【0009】

【表1】

40

【0010】(1) 試験法その1 (エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進効果)

ddy系雄性マウス(約5~6週齢)を約18~20時間絶食し、被験薬剤を経口投与する。被験薬剤投与90分後、エタノール3.1ml/kgまたはアセトアルデヒド200mg/kgを腹腔内投与する。マウスはエタノールまたはアセトアルデヒド投与により手足がマヒし、直径1.5mmの金属網につかまることができなくなるが、時間とともに回復し、

つかまることが可能となる。前述2本を含む3本以上の足でつかまることができるようになるまでの時間をマヒ時間として測定した。なお、エタノールおよびアセトアルデヒドは適量の水溶液に混合させ、投与した。また、対照群には食塩液のみをマウス体重10gあたり0.1ml投与した。その結果を表2~表8に示す。

【0011】

【表2】

5

6

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	20	150±5.9
VB ₁ but+VB ₁	21	115±6.4**
VB ₁ but+VB ₁ +Cys	21	112±7.9**
VB ₁ but+VB ₁ +VC	21	113±9.1**
VB ₁ but+VB ₁ +Cys+VC	20	92±8.2** *

t-test **P(0.05) **P(0.01)

[表3]

[0012]

アセトアルデヒドによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (秒)
対照群	16	372±15.6
VB ₁ but+VB ₁	15	294±18.5**

t-test **P(0.01)

* [表4]

[0013]

*

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	34	145±3.8
Cys+VC	35	135±4.5
VB ₁ +VB ₁ +Cys+VC	35	118±5.0** *

t-test **P(0.05) **P(0.01)

[表5]

[0014]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	21	178±8.1
Cys+VC	22	165±7.0
Cys+VC+VB ₁	20	166±7.1
Cys+VC+VB ₁ but+VB ₁	20	145±6.1**
Cys+VC+VB ₁ +VB ₁ but+VB ₁	22	120±8.6** *

t-test **P(0.01)

[表6]

[0015]

アセトアルデヒドによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (秒)
対照群	12	434±37
Cys+VC+VB ₁	12	371±24

(5)

特開平4-342528

7	g
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₆	12 313±12**

t-test **P(0.01)
* [表7]

[0016]

*
エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方 (投与量) (mg/kg)	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	12	141±6.3
Cys+VC+VB ₁	12	126±8.7
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₆	12	96±11.3**
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₆ (160) (25) (20) (100)	12	94±9.9**

t-test **P(0.01)
[表8]

[0017]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方 (投与量) (mg/kg)	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	31	142±5.1
VC+VB ₁ +VB ₆ (640)	33	129±5.1
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₆ (500) (300) (100)	32	111±5.4** *

t-test **P(0.01) *P(0.05)

[0018] (2) 試験法その2

ddy系雄マウス (約5~6週齢) を約16~18時間絶食した後、薬剤を経口投与し、1時間後、エタノール4ml/kgを腹腔内投与する。エタノール投与1.5時間後、アラビアゴム液0.25mlに懸濁した炭末を経口投与する。炭末投与40分後、マウスの腸管を取り出し、胃の幽門部から炭末の先端までの長さ(A)、および胃の幽門部から盲腸までの長さ(B)を測定し、次式にしたがって腸管炭末輸送率を求める。

$$\text{炭末輸送率}(\%) = \frac{(A)}{(B)} \times 100 \quad 40$$

炭末輸送率はエタノールを投与しない場合(正常の

場合) 平均50~80%程度の値を示し、エタノール4ml/kgを腹腔内に投与した場合20~30%程度の値に低下する。

この時薬剤を投与した場合の結果を表9に示す。

[0019]

[表9]

エタノールによるマウス腸管炭末輸送障害に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均炭末輸送率 (%)
対照群	40	25±1.5
Cys+VC+VB ₁	36	34±2.4**
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ +but+VB ₆	36	42±2.3**

t-test **p<0.05 ***p<0.01

【0020】以上の結果を総合的に判断すると、本発明はビタミンB₂類とビタミンB₆類を併用することにより、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮することがわかり、さらには、ビタミンB₂類とビタミンB₆類にビタミンC類およびシステイン類を含有する処方とすること、または、ビタミンB₂類とビタミンB₆類にビタミンC類、システイン類およびビタミンB₁類を含有する処方とすることにより一段と増進された作用が発揮されることがわかる。また、ビタミン*

リボフラビン	15mg
塩酸ピリドキシン	50mg
トウモロコシデンブ	225mg
ヒドロキシプロピルセルロース	8mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

計 300mg
※ることができる。

【0022】実施例2

1包当り下記組成の細粒剤は公知の手段によって製造する

酸酐リボフラビン	6mg
塩酸ピリドキシン	50mg
レーアスコルビン酸	250mg
レー塩酸システイン	80mg
トウモロコシデンブ	225mg
乳糖	102mg
結晶セルロース	203mg
ポリビニルピロリドン	50mg

計 1000mg
※ることができる。

【0023】実施例3

1包当り下記組成の細粒剤は公知の手段によって製造する

11

脂酸リボフラビン
 塩酸ピリドキシン
 塩酸チアミン
 L-アスコルビン酸
 L-塩酸システイン
 トウモロコシゼンブン
 乳糖
 結晶セルロース
 ポリビニルピロリドン

6mg
 50mg
 10mg
 250mg
 80mg
 254mg
 100mg
 200mg
 50mg

12

計

1000mg

【0024】

【発明の効果】本発明のビタミンB₁類とビタミンB₂類を組み合わせた処方により、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮できるが、さらに、ビタミンB₁類およびビタミンB₂類にビタミンC類およびシステイン類を含有する処方とすること、または、ビタ

ミンB₁類およびビタミンB₂類にビタミンC類、システイン類およびビタミンB₁₂類を含有する処方とすることにより一段と増強された作用が発揮される。よって、本発明は二日酔いおよび悪酔いの予防および治療に有用なものである。